Jahrg. 1929 **Sonderabdruck aus** Nr. 3

MEDIZINISCHE KLINIK

Wochenschrift für praktische Ärzte

Verlag von
Urban & Schwarzenberg
Berlin N 24

Wörtlicher Abdruck von Artikeln dieses Blattes verboten.
Referate mit unverkürzter Quellenangabe gestattet.

8121

BUREAU OF HYGIENE & TROPICAL DISEASES
LIBRARY
11-MAR 1929

Aus dem Pathologischen Museum der Universität in Berlin

Neuere Übersicht über die Beziehungen von Malaria und Impfmalaria zur Neurolues

Von Prof. Dr. **Hans Ziemann**, Berlin.

Behdjet und Nazim Chakir (1927) sahen im Kriege 1910—1921 im Orient trotz der zahlreichen Fälle von Syphilis, bei Leuten, die körperlichem und seelischem Elend ausgesetzt waren und wenig oder nicht behandelt wurden, nur seltene Fälle von Nervensyphilis, auch bei den Intellektuellen. Unter 865 Fällen zeigten nur 3 % nervöse psychische Affektionen. Gerade diese 3 % hatten im Gegensatz zu den übrigen 97 nicht an fieberhaften Krankheiten gelitten. (Mangel an Sorge und geistigen Anstrengungen könnte daher im Orient nicht Schuld an der Seltenheit von Tabes und Paralyse sein.) Sie führen die Gründe auf die Häufigkeit der Malaria zurück. Schwere Syphilis der Knochen, der Haut und der inneren Organe wäre noch jetzt häufig. Die Autoren lehnen aber das Vorhandensein von dermotropem und neurotropem Virus ab. (Eine prophylaktische Anwendung der Malariaimpfungen im Sinne Kyrles bei frühen Fällen lehnen sie ab und wollen die Malariaimpfung nur für die Neurolues reservieren.) Ob die Malaria auf die Neurolues wirkt durch Temperatur-Steigerung, durch Spirochätophagie, Phagocytose usw. sei noch unbekannt. Vielleicht würde die Malaria durch Einwirkung auf den Plexus chorioideus die normale Verbindung zwischen Blut und Liquor cerebrospinalis wieder herstellen, so daß spirochätocide Substanzen auf die Syphilisherde im Gehirn einwirken könnten. Jedenfalls sei die Zahl der Fälle von Neurolues umgekehrt proportional der Zahl und Häufigkeit der Malariafälle.

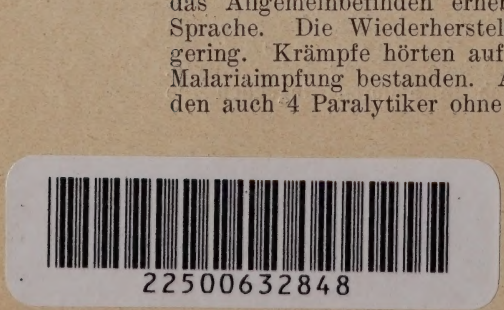
Es folgen Mitteilungen über eine von den Autoren veranlaßte Rundfrage. Nach Audry blieben Malariakranke von Neurolues nicht verschont. Es gäbe kein besonderes neurotropes Virus. Nach Bleuler hätte zweifellos Malaria bei ausgebrochener Paralyse gut gewirkt, andererseits hätten manche Paralytiker Malaria durchgemacht, ohne von Paralyse verschont zu werden.

Boeck will Malaria-Salvarsantherapie beschränken auf Neurolues und solche mit besonders hartnäckigem positiven Liquorbefund. Förster will Salvarsan-Malaria-Therapie kombiniert nur bei Paralysen anwenden; bei allen anderen Formen der Neurolues und Tabes sei die kombinierte Hg-Behandlung mit endolumbaler Salvarsan-Auto-Serumbehandlung injiziert. Gougerot impft mit Malaria und Recurrens auch bei latenter Meningitis oder sonstigen refraktären Formen von Neurolues. G. Mestchersky betrachtet kritisch selbst Salvarsan-Malariabehandlung bei Paralyse. H. Kurschmann betont, daß auch in anderen Gegenden die

Lues zugenommen hätte, ohne Hauterscheinungen zu machen, also bei Leuten, die keine prophylaktischen Fieberinfektionen durchmachten. Herxheimer erklärt sich gegen prophylaktische Malariaimpfungen bei der Syphilis schlechthin. Die Mitteilungen aus der Türkei wären bisher noch viel zu ungenau. Jeanselme glaubt nicht, daß Malaria die Empfänglichkeit für Syphilis vermindert. Auch in Indochina sei Syphilis und Malaria häufig (allerdings fast niemals Neurolues). Jaderson, „es sei sehr schwer, die Seltenheit der Neurolues in der Türkei auf Malaria zurückzuführen. Auch in Deutschland hätten die Anstrengungen im Weltkriege keine Vermehrung von Tabes und Paralyse hervorgebracht." La Sapère verwirft prophylaktische Malariabehandlung und zieht kolloidales Gold der Malariatherapie vor. Lehremidte hält die Malariaimpfung für gefährlich, ebenso Millan; Mingazzini empfiehlt Malariabehandlung, aber nicht zu prophylaktischen Zwecken. Nach Mulzer wäre ein Zusammenhang zwischen Malaria und der geringen Verbreitung von Neurolues in Malariagegenden möglich. Nach Oppenheim hätte die autochthone Malaria durchaus nicht dieselbe Wirkung wie die Impfmalaria. Die Neurolues (bedingt durch neurotrope Stämme) und die liquorpositiven und die hartnäckig positiven Fälle von Wa. und Liquor werden mit Malaria-Salvarsan behandelt. Noby hält Trennung von neurotropen und dermotropen Stämmen noch nicht für begründet. Pediconi wendet sich gegen prophylaktische Malariaimpfungen, empfiehlt sie aber bei rebellischen Fällen. Redlich beurteilt die Infektionskrankheiten und ihre Wirkung auf Neurolues skeptisch. Vielleicht wirkte die Impfmalaria anders wie die Infektionskrankheiten. Nach Bing wäre nur bei Paralyse Malariatherapie angezeigt. Sicard erklärt die Malariawirkung bei Neurolues durch Vasodilatation im Gehirn und Begünstigung der Permeabilität und der Leukocytose. (Dieser Effekt sei aber besser durch Proteinkörper zu erzeugen.) Arcangeli meint, doch jeden Syphilitiker mit Malaria-Salvarsan behandeln zu müssen. Wagner-Jauregg, „die Impfmalaria wirkt prophylaktisch bei allen von Paralyse bedrohten Fällen". Die natürliche Malaria wirkte nicht mit so absoluter Sicherheit. Nach Kirchner und van Loon würde auf Java die Durchseuchung mit Malaria doch anscheinend etwas gegen Paralyse schützen.

Wertvolles Material bringt O'Leary (1925). Wenn Patient intravenös geimpft wurde (2 ccm), dauerte die Incubation etwa 7 Tage, wenn intramuskulär (5 ccm) etwa 13 Tage. Man wartete etwa 12—14 Fieberanfälle bis zum Einsetzen der Chininbehandlung ab. Chinin wurde dann 40 Tage prophylaktisch zur Verhütung der Rückfälle gegeben. Bei Blutübertragung von malarischen Paralytikern auf 15 andere Paralytiker ließen sich Superinfektionen oder Reinfektionen von Syphilis nicht feststellen. Die malariageimpften Paralytiker sollten behufs Blutkontrolle im Lazarett beobachtet werden. Der Autor fordert auch Schutz vor Anophelinen und Bekämpfung der Anophelesplage an den Orten, wo Paralytiker mit Malaria geimpft wurden. Bei 35 geimpften Paralytikern befanden sich 24 im Frühstadium der Paralyse, 25 % zeigten völlige Remissionen 1 Monat nach der Malariakur, 37 % waren gebessert, 2 starben, nur einer wahrscheinlich infolge von Malaria, der andere unter Konvulsionen 6 Monate nach der Malariabehandlung.

Die neurologischen Befunde wurden nicht geändert, aber das Allgemeinbefinden erheblich gebessert, speziell auch die Sprache. Die Wiederherstellung des Gedächtnisses war relativ gering. Krämpfe hörten auf in 1 von 3 Fällen, wo sie vor der Malariaimpfung bestanden. Außer den Fällen von Paralyse wurden auch 4 Paralytiker ohne Lähmung und 3 mit Tabes mit pri-


22500632848

märer Opticusatrophie behandelt und eine Tabes mit negativem Wassermann. In diesem Falle nur schwache Besserung. Die serologischen Befunde änderten sich im ganzen nicht (im Gegensatz zu dem klinischen Befunde). Je höher und länger das Fieber dauerte, desto günstiger war die Reaktion, vor allen Dingen in den Frühstadien. Nach dem Autor war der Harnsäuregehalt des Blutes ein Index für die Schwere der Malariatoxämie. Wenn der Harnsäuregehalt des Blutes auf 75 oder 80 mg stieg, sollte man die Malaria abheilen. Die Zahl der Parasiten war nicht für die Schwere der klinischen Symptome verantwortlich. Bei Wiederholung der Malariakur wurden die Symptome milder; daher hätten einige Autoren den Gebrauch von Perniciosaimpfungen empfohlen. Nur ein kleiner Prozentsatz von Patienten zeigte klinische Besserung nach einer zweiten Malariaimpfung. Ein Ansteigen der Virulenz bei den Menschenpassagen zeigte sich nicht, wohl aber ein deutlicher Unterschied der Virulenz von verschiedenen Stämmen. Bei einigen Stämmen erlosch die Malaria schon nach dem 2. oder 3. Anfalle. Die Impfung der Paralytiker durch infizierte Anophelinen ergab ein besseres Resultat als bei der direkten Überimpfung von Blutspendern auf Patienten. Eine wirkliche Erklärung für die Wirksamkeit der Malariaimpfungen bei Paralytikern sei noch nicht gegeben.

Immunisierungsversuche.

Kauders (1927) hält es für wünschenswert, alle die bisher bei der Impfmalaria gewonnenen Resultate in epidemiologischer und parasitologischer Beziehung zusammenzustellen. Er vergißt dabei die kürzlich erschienene Arbeit von M. Rudolph (Therapeutic Malaria by Humphrey Milford, Oxford Univ. Preß 1927). Er selber berichtet zunächst über Immunisierungsvorgänge bei Impfmalaria. Bekanntlich geht nach einer gelungenen 1. Malariainfektion eine 2. Impfung oft nur unter Verlängerung der Incubation an, oder nach 4—5 Anfällen hört das Fieber auf. Nur in einer gewissen Zahl von Fällen kann man das Fieber wieder durch Provokation oder Nachimpfung hervorrufen. Kauders hat nun mit Hoff größere Mengen Serum von Leuten während der 2. Infektion, bei denen das Fieber Neigung zum Steckenbleiben zeigte, entnommen. Ein derartiges Serum konnte schon nach 1—2 Injektionen von 1—2 ccm Malariaanfälle der 1. Infektion kupieren. In 14 Fällen hörte das Fieber nach dieser Schutzimpfung gänzlich auf (trotz etwaiger Provokationen), in 4 Fällen trat mehr oder minder lange Pause auf, bis durch Provokation oder spontan wieder Fieber auftrat; nur in 3 Fällen ging das Fieber unbeeinflußt weiter. (Es war also ähnliche Wirkung wie nach Einwirkung kleiner Chinindosen.) Bei Kontrollen mit Normalserum wurde mit Serum von Malaria Neuerkrankten keine Wirkung erzielt. Es handelt sich hier also um einen passiven Immunschutz.

Kauders und Hoff haben ferner von dem obenerwähnten Steckenbleiberserum Patienten noch vor der Malariaimpfung in 7—9 Injektionen je 1—2 ccm injiziert (aber ohne Wirkung). Ferner wurden Leute, nachdem sie normal mit Malaria geimpft, während des Incubationsstadiums mit etwa 8 Injektionen (Steckenbleiberserum) geimpft, wobei sich aktiviertes Serum wirkungsvoller zeigte als inaktiviertes. In einem solchen Falle kam es nach dieser Vorbehandlung trotz 12maliger Nachimpfung

BUREAU OF HYGIENE
LIBRARY
1-MAR 1929

mit Malaria und wiederholter Provokation nicht zum Ausbruch. In 3 weiteren Fällen hatte die Vorbehandlung während der Incubation keinen Einfluß. Dagegen war in 4 weiteren Fällen eine Wirkung zu sehen. (In 2 Fällen Verlängerung der Incubation und Auftreten kurzer, schwacher, atypischer Fieber, während in 2 weiteren Fällen das normal einsetzende Malariafieber nach dem 4.—5. Anfall stecken blieb.) Bei weiteren Versuchen von Kauders und Horn (bei Versetzen von Malariablut mit 0,5proz. Natr. citricum, Auftragen von defibriniertem Malariablut auf Blutagar, Mischung von Malariablut mit Gelatine im Verhältnis von 1 : 5, mit einfach geronnenem und einfach defibriniertem Malariablut sollen nach Kauders schon nach 12 Stunden die Parasiten extraglubulär werden, unter Abrundung und Bildung von angeblich Gametenform bzw. von angeblichen Dauer- oder Resistenzformen, die morphologisch einige Charaktere der Gameten zeigten. Nach 88 Stunden hätten sich fast nur solche gamentenähnliche Formen (mitunter auch deutlich degeneriert) nachweisen lassen. Einige dieser Formen mit Neigung zur Teilung und Weiterentwicklung. Referent muß auf Grund früherer ähnlicher Versuche eine derartige Anschauung, die auch die längst widerlegte Parthenogenese für möglich hält, ablehnen.

Erklärungsversuch des Fiebers und der Fieberwirkung.

Holta (1928) zeigte, daß die einer Blutmenge von 2 ccm entsprechenden roten Blutkörperchen eines normalen Menschen, endovenös auf das Meerschweinchen übertragen, fast gar keine Reaktion bedingen. Auf dieselbe Weise injizierte rote Blutkörperchen eines Menschen, der nach Saprovitan-Injektionen fieberte, ergaben in der Mehrzahl vor, während und unmittelbar nach dem Anfalle, keine erhöhte Giftigkeit. Anders bei Malariablut, wo die roten Blutkörperchen bei dem Fieberabfall eine erhöhte Giftigkeit zeigten (Absinken der Temperatur der Meerschweinchen tief unter die Norm). Das Fieber allein könnte die Ursache nicht sein, da das Blut des fiebernden Saprovitanpatienten keine Wirkungen machte. H. glaubt daher, daß sich in den roten Blutkörperchen 2mal Gifte in den infizierten roten Blutkörperchen bildeten. Einmal beim Eindringen der Parasiten in dieselben (schon früher von einigen Malariaforschern angenommen, Ref.), das 2. Mal, wenn der Parasit nach Auflösung des infizierten Blutkörperchens dasselbe verläßt, unter gleichzeitigem Auftreten des Schüttelfrostes als Ausdruck der stattfindenden Eiweißtoxikose. Die beim Eindringen der Parasiten in die roten Blutkörperchen entstehende Giftigkeit könnte man nun im Meerschweinchenexperiment (bei Auflösen der betr. Blutkörperchen) beobachten. Die während des Schweißausbruches entnommenen roten Blutkörperchen wären ungiftig. Diese Anschauungen würden auch die Ansicht Bussons bestätigen, daß die Wirkung der Malariatherapie größtenteils auf dem Entstehen leistungssteigernder Spaltprodulte im Blute des Malariainfizierten beruhten. Diese erst unter dem Einfluß der Parasiten aus den roten Blutkörperchen entstehenden Produkte dürften evtl. eine spezifische Wirkung und speziell eine elektive Wirkung auf das unter dem Einfluß der Spirochaeta pallida veränderte Nervensystem haben. Wagner-Jauregg hätte schon vor Jahren als erster versucht, die Heilwirkung der verschiedenen Therapien auf eine gemeinsame Basis zu stellen und dabei auf die mögliche

Wirkung proteinogener Substanzen hingewiesen, die bei allen den erwähnten Methoden frei würden.

Behandlung der Neurolues mit Quartana.

Nach Kirschbaum (1928) ist in der Hamburgischen Psychiatrischen Universitätsklinik in 53 Fällen (vorwiegend Paralytikern (45), weniger Tabes- (2) und Lues cerebri-Kranken (3), 2 atypischen Metaluesfällen, 1 sekundäre Syphilis) auch Quartana-Therapie angewendet worden, meist primär, bei einigen nach voraufgegangener Tertiana-Therapie. Die verwandten 4 Quartanastämme verhielten sich klinisch und parasitologisch gleich, auch ausreichend chininempfindlich. 1 Quartanastamm steht schon in 28. Passage. Incubation bei subcutaner Impfung von 2—3 ccm reich infizierten Blutes 2—6 Wochen (also zu lange), bei intravenöser Impfung (allein hier in Frage kommend) 6—15 (—20) Tage. Die Fieberanfälle setzen gleich regelmäßig ein. Wegen der längeren Dauer der fieberfreien Intervalle soll man 10—14 Anfälle abwarten, da der Quartanaparasit weniger toxisch wirkte, auch weniger Komplikationen darböte. In etwa 30 % kam es auch zu Quartana duplicata oder triplicata. Im unmittelbaren Zusammenhang mit der Impfung mit Quartana kam es zu keinem Exitus. Zur Therapie genügten 10 g Chinin. Rekonvalescenz war schnell. Immunität gegen andere Malariaparasiten kam nicht zustande. Bei gänzlicher Erfolglosigkeit der ersten ausreichend intensiv durchgeführten Fieberbehandlung schlug auch die spätere 2. Kur fehl.

Bei 16 im ersten Jahre mit Quartana behandelten Paralytikern kam es in 68,7 % zu guten Remissionen. Kam es erst später zur Behandlung, wurden die Resultate ungünstiger, ebenso bei denen, die schon früher mit oder ohne Erfolg behandelt waren.

Quartana wird von K. jedenfalls bei weniger kräftigen Individuen empfohlen, ferner bei der seltenen primären Chininresistenz und bei Wiederbehandlung (nach Tertiana). Die Impfung wäre der mit Recurrens überlegen.

Auch bei Quartana-Impfung ist sorgfältige Überwachung nötig.

Werner (1927) gibt Schilderung von 3 Fällen von Paralyse mit Malariaimpfung. Im ersten Falle kam es anfangs nur zum vorübergehenden Auftreten von Parasiten ohne Temperatursteigerung. Mit einem neuen Stamme (2 ccm Tertiana i.V.) ließen sich bereits nach 48 Stunden die ersten Parasiten nachweisen. Am 5. Tage 41 000 Parasiten, Abklingen der Infektion nach Plasmochin compositum. Im 2. Falle (2. Malariaimpfung 1 Jahr nach einer früheren Tertiana-Impfung) traten Parasiten erst am 8. Tage und nur für 2 Tage in geringer Menge auf. Kein Fieber. Im dritten Falle Exitus.

Werner regt an, um Malariagefahren zu vermeiden, künftig auch Quintanainfektionen zu verwenden, da diese spontan abheilten. Schwierigkeit liegt darin, daß bisher Kultivierung des Virus noch nicht gelungen.

Chinin-Hämolyse bei Impfmalaria.

Westphal (1927) fügt den bisher bekannten 2 Fällen von akuter Hämolyse nach Chinin bei Impfmalaria einen 3. Fall zu. Die betr. Pat. (geimpft mit 10 ccm Malariablut intramusku-

WC750 1929 Z66n

lär) hatte bereits 8 nicht sonderlich hohe Anstiege, als die Kur wegen Herzschwäche abgebrochen werden mußte. Sie bekam daher 0,3 Chinin hydrochlor. i.m., am Abend 0,15 Neosalvarsan und am anderen Morgen noch 1mal 0,2 Chinin. Die Blutuntersuchung ergab darauf: Starke Blässe, Hb. 40 %, rote Blutkörperchen 1 100 000, weiße Blutkörperchen 21 600. Im Urin Eiweiß, Urobilin, Urobilinogen. Am anderen Tage nachts Exitus. Bei der Sektion ließen sich nur in wenigen Gefäßen noch gut differenzierte rote Blutkörperchen nachweisen. In den Endothelien der Leberkapillaren und in den Leberzellen ziemlich reichlich Hämosiderin. Ob in diesem Falle Chinin oder Neosalvarsan oder beides zusammen anaphylaktisch wirkte, bliebe unentschieden. Wahrscheinlich hätte die Chinin-Indiosynkrasie zur Hämolyse geführt. Es wäre daher empfehlenswert, immer eine Chininresistenzbestimmung vor der Impfung zu machen.

Blutgruppen und Impfmalaria.

Bei 65 Erstimpflingen zeigte sich, nach Koike Totaro (1928), wenn die Blutgruppenverhältnisse unverträgliche waren, die Incubation gegenüber den Versuchen bei verträglichen Blutverhältnissen bei intravenöser Impfung um 1 Tag, bei subcutaner um 1,8 Tage verlängert. (Das sind Zahlen, die wenig beweisend scheinen und abweichend von den Zahlen Wethmars.) K. sagt am Schluß selbst, daß der einzelne Bluttyp keine wesentliche Rolle für den Impffaktor, den Fieberverlauf und die Incubationsdauer zu spielen schiene. Auch wäre der Fiebertyp nicht abhängig von der Blutgruppe und von der Impfmethode, indem z. B. reine Tertianaformen viel häufiger nach subcutaner Impfung wie nach intravenöser sich fänden. Letzteres hat bereits Wethmar auch gefunden.

Literatur: **Behdjet, H.** und **Nazim, Chakir,** Betrachtungen über Syphilis und Malaria. Dermat. Wschr. 1927, Nr. 39. — **Hotta, Y.,** Experimentelle Untersuchungen über die Malariaheilwirkung. (Staatl. Serotherapeut. Inst. Wien.) Zbl. Bakter., Abt. I, 1928, **107,** H. 6/7. — **Kauders, V.,** Neue Studien über Biologie und Immunitätsverhältnisse bei Impfmalaria. Zbl. Neur. 1927, 48, H. 7/8. — **Kirschbaum, W.,** Malaria quartana-Fieber bei Metalues. (Psychiatr. Univ.-Klinik Hamburg-Friedrichsberg.) M.m.W. 1928, Jg. 75, Nr. 11, S. 469—470. — **Koike, Totaro,** Zur Frage der Blutgruppen und Impfmalaria. Okayama Igakkai Zasshi 1928, Jg. 40, Nr. 5. — **O'Leary, Paul A.,** Malaria as an adjunct in the treatment of neurosyphilis. (Sect. on dermatol. a. syphilol., Mayo clin., Rochester.) Internat. Clin. 1925, **3,** Ser. 35, S. 103—108. — **Werner, H.,** Zur Fieberbehandlung der Paralyse (Malaria- und Quintanaimpfung). Arb. Auslandskunde 1927, **26,** Reihe D; Med.- u. Vet.-Med. 1927, **2,** S. 590. — **Westphal, Kurt,** Akute Hämolyse nach Chininbehandlung einer Impfmalaria. (Psychiatr. u. Nervenklinik, Univ. Marburg.) Kl.W. 1927, Jg. 6, Nr. 52, S. 2474.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. wellMOmec
Coll. pam
No. WC 750
1929
Z66n

Druck von L. Schumacher in Berlin N 4.